

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-212235

(43)公開日 平成10年(1998)8月11日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F 1
A 6 1 K 31/505	ADU	A 6 1 K 31/505
// C 0 7 D 239/48		C 0 7 D 239/48
239/50		239/50
405/12	2 3 9	405/12 2 3 9

審査請求 未請求 請求項の数3 O.L (全 28 頁)

(21)出願番号 特願平9-15628

(22)出願日 平成9年(1997)1月29日

(71)出願人 000231394  
 日本商事株式会社  
 大阪府大阪市中央区石町2丁目2番9号  
 (72)発明者 久木 正勝  
 滋賀県彦根市太堂町240  
 (72)発明者 大田 洋一郎  
 大阪府高槻市奈佐原1-13-302-1005  
 (72)発明者 川西 健司  
 大阪府大阪市旭区清水1-18-2  
 (72)発明者 益子原 康子  
 大阪府茨木市三島町2 ローレルハイツ茨  
 木1-808  
 (74)代理人 弁理士 高島 一

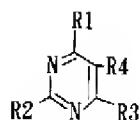
最終頁に続く

## (54)【発明の名称】 抗腫瘍剤

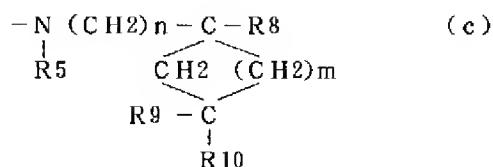
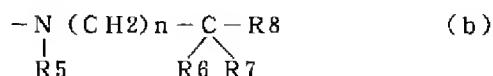
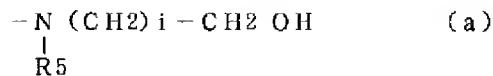
## (57)【要約】

【解決手段】 下記式[I] [式I中、R1はH、アルキル、ハロゲン、-OH、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、-NH<sub>2</sub>；R2はH、-NH<sub>2</sub>等；R3は下記式(a)、(b)、(c)等；R4はH、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-CHO、-CH<sub>2</sub>OH、-CH=N-OH等；iは1~4の整数、nは0~4の整数、mは0~4の整数]で示されるビリミジン誘導体又はその薬理学的に許容可能な塩の少なくとも1つを有効成分として含有する抗腫瘍剤。

## 【化1】



[I]



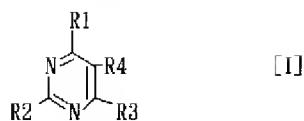
【効果】 本発明の抗腫瘍剤は優れた抗腫瘍作用を有し、各種腫瘍の治療剤として有用である。

## 【化2】

## 【特許請求の範囲】

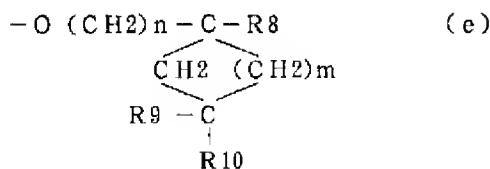
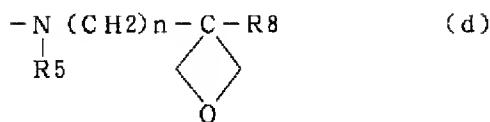
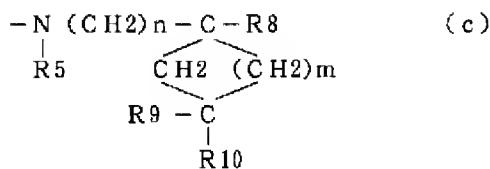
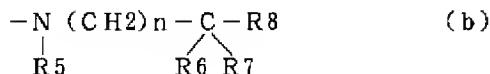
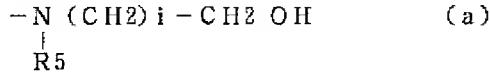
【請求項1】 次の一般式 [I] :

【化1】



〔式I中、R1はH、炭素数C1～C4の低級アルキル基、ハロゲン原子、-OH、炭素数C1～C4の低級アルコキシ基、炭素数C1～C6のヒドロキシ低級アルコキシ基又は-NH2；R2はH、-NH2又は-NHC(O)CH3；R3は次の(a)～(e)から選ばれる基〕

【化2】

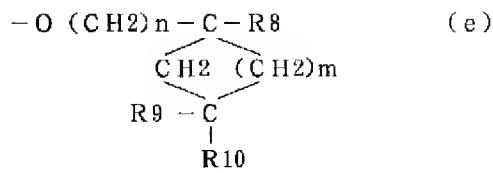
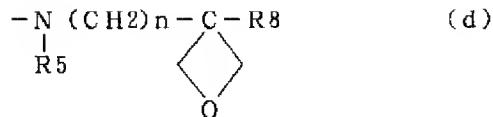
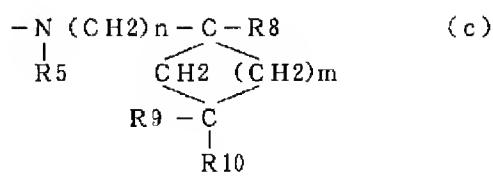
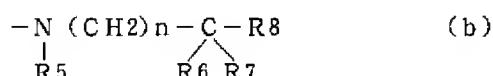
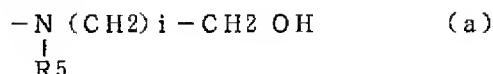


R4はH、ハロゲン原子、-NH2、-CN、-CH<sub>2</sub>O、-CH<sub>2</sub>OH、-COOH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CH=N-A(Aは-OH、炭素数C1～C4の低級アルキル基又は炭素数C1～C4の低級アルコキシ基)、-N=N-Z(Zは芳香環基であって、当該芳香環基は環上に炭素数C1～C4の低級アルキル基、ハロゲン原子、-NO<sub>2</sub>及び炭素数C1～C4の低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてよい。)；R5はH又は炭素数C1～C4の低級アルキル基；R6及びR7は同一又は異なって、それぞれ炭素数C1～C4の低級アルキル基；R8はH、-OH、炭素数C1～C4のヒドロキシ低級アルキル基又は-CH<sub>2</sub>O(O)CH<sub>3</sub>；R9はH、-OH、炭素数C1～C4の低級アルキル基、炭素数C1～C4のヒドロキシ低級アルキル基、炭素数C1～C4の低級アルコキシ基、ビニル基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-R(Rは芳香環基であつ

て、当該芳香環基は環上に炭素数C1～C4の低級アルキル基、ハロゲン原子及び炭素数C1～C4の低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてよい。kは0～4の整数)、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R'(R'はベンゾイルオキシ基又は芳香環基であって、当該芳香環基は環上に炭素数C1～C4の低級アルキル基、ハロゲン原子及び炭素数C1～C4の低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてよい。jは0～6の整数)；R10はH、-OH又は炭素数C1～C4の低級アルコキシ基；あるいはR9とR10とでメチレン基(=CH<sub>2</sub>)又はそれらが結合する炭素原子と共にカルボニル基(C=O)を形成してもよい；式(c)及び(e)において、シクロアルキル環は環内の任意の位置に二重結合を有していてよい；iは1～4の整数、nは0～4の整数、mは0～4の整数を示す；但し、n=0でR8=Hの場合を除く)で示されるピリミジン誘導体又はその薬理学的に許容可能な塩の少なくとも一つを有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項2】 R1がH、メチル、エチル、塩素原子、臭素原子、-OH、メトキシ又は-NH2であり；R2はH又は-NH2であり；R3は次の(a)～(e)から選ばれる基

【化3】



であり；R4はH、塩素原子、臭素原子、-NH2、-CN、-CHO、-CH<sub>2</sub>OH、-COOH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CH=N-A(Aは-OH、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、又はプロポキシ)、又は-N=N-Z(Zはフェニル基であつて、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子、-

NO<sub>2</sub> 及びメトキシから選ばれる置換基を有していてもよい。) であり; R<sub>5</sub> はHであり; R<sub>6</sub> 及びR<sub>7</sub> は同一又は異なって、それぞれメチル、エチル又はプロピルであり; R<sub>8</sub> はヒドロキシメチル又はヒドロキシエチルであり; R<sub>9</sub> はH、-OH、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、メトキシ、エトキシ、ビニル、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-R: (Rはフェニル基であって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子及びメトキシから選ばれる置換基を有していてもよい。kは0~4の整数)、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R' (R'はフェニル基であって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子及びメトキシから選ばれる置換基を有していてもよい。jは0~6の整数) であり; R<sub>10</sub>はH、-OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はiso-プロポキシ; あるいはR<sub>9</sub>とR<sub>10</sub>とでメチレン基(=CH<sub>2</sub>)又はそれらが結合する炭素原子と共にカルボニル基(C=O)を形成してもよく; 式(c)及び(e)において、シクロアルキル環は環内の任意の位置に二重結合を有していてもよい; iは1~4の整数、nは1又は2、mは0~2の整数を示す、請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項3】 下記の化合物からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物又はその薬理学的に許容可能な塩の少なくとも一つを有効成分として含有する請求項1記載の抗腫瘍剤。

- 1) 2,5-ジアミノ-4-〔〔1-ヒドロキシメチル-3-(2-フェニルエチル)-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 2) 2-アミノ-6-クロロ-4-〔〔1-ヒドロキシメチル-3-(2-フェニルエチル)-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 3) 2-アミノ-6-クロロ-4-〔〔1-ヒドロキシメチル-3-(3-フェニルプロピル)-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 4) 6-クロロ-2,5-ジアミノ-4-〔〔3-(2-フェニルメチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 5) 6-クロロ-2,5-ジアミノ-4-〔〔3-(2-フェニルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 6) 2-アミノ-6-クロロ-5-ホルミル-4-〔〔3-(1-メチルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 7) 2-アミノ-6-クロロ-5-ホルミル-4-〔〔3-(2-フェニルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 8) 2-アミノ-6-クロロ-5-ヒドロキシイミノメチル-4-〔〔3-(1-メチルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕

ピリミジン、及び

- 9) 2-アミノ-6-クロロ-5-〔〔4-クロロフェニル〕アゾ〕-4-〔〔1-ヒドロキシメチル-3-フェニルメチルオキシ-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、各種の腫瘍の治療剤として有用なピリミジン誘導体又はその薬理学的に許容可能な塩を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】現在多くの腫瘍に対しては薬効面及び安全性の面から、満足のいく薬剤はなく、優れた抗腫瘍剤の開発が望まれている。従来、シクロアルキル環を有するピリミジン関連誘導体は次のようなものが知られている。特開平8-134044号公報に優れた抗ウイルス作用を有する1-ヒドロキシメチルシクロアルキル-1-メチルアミノ誘導体が開示されており、特開平2-304088号公報には、カルボビル(Carbovir)として周知の抗ウイルス剤の製造中間体として、ピリミジニルアミノ基で置換されたシクロペンテンカルビノール化合物が開示されている。特開平3-47169号公報には、炭素環式スクレオシドアナログの合成中間体としてシクロブチルアミノ基を有するピリミジン誘導体が開示されている。又、特開昭60-130571号公報には、除草剤又は殺微生物剤として有用な、シクロプロピルメチルアミノ基を有するピリミジン誘導体が開示されている。しかしながら、本発明に係わるピリミジン誘導体のような構造を有する化合物が抗腫瘍作用を有することはこれまで報告されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】現在、腫瘍に対しては満足のいく治療薬はなく、新たな抗腫瘍剤の開発が望まれ、種々の研究がなされてきているのが現状である。本発明の目的は、副作用が少なく抗腫瘍作用が強い理想的な薬剤の開発にある。

【0004】

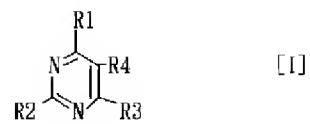
【課題を解決するための手段】本発明者らは、前述の事情を鑑み銳意研究を行った結果、本発明に係わるピリミジン誘導体が優れた抗腫瘍作用を有し、又低毒性であることを見い出し、本発明を完成した。

【0005】即ち、本発明の要旨及び好ましい態様は以下の通りである。

〔1〕次の一般式〔I〕:

【0006】

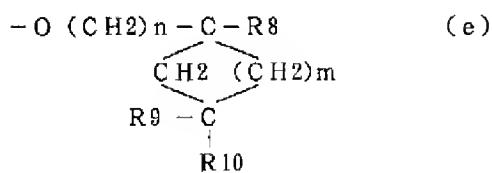
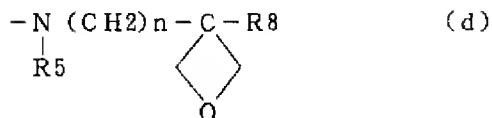
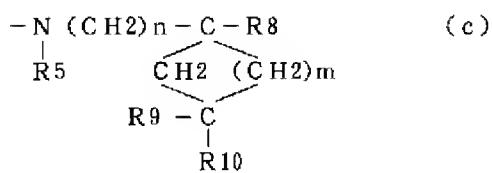
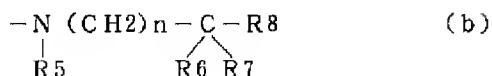
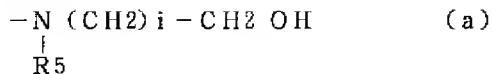
【化4】



【0007】〔式I中、R1はH、炭素数C1～C4の低級アルキル基、ハロゲン原子、-OH、炭素数C1～C4の低級アルコキシ基、炭素数C1～C6のヒドロキシ低級アルコキシ基又は-NH2；R2はH、-NH2又は-NHCOCH3；R3は次の(a)～(e)から選ばれる基

【0008】

【化5】



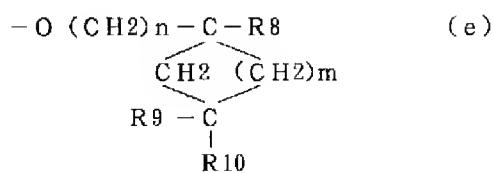
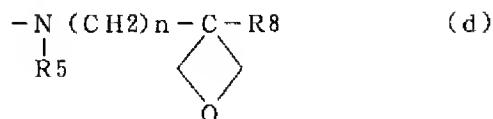
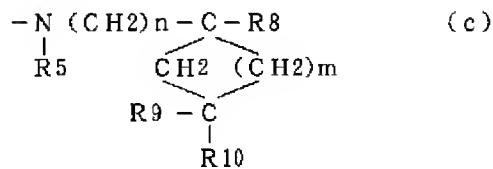
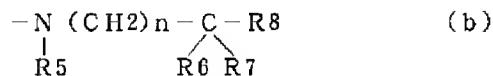
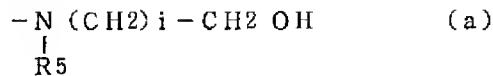
【0009】R4はH、ハロゲン原子、-NH2、-CN、-CHO、-CH2OH、-COOH、-CH2N<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CH=N-A(Aは-OH、炭素数C1～C4の低級アルキル基又は炭素数C1～C4の低級アルコキシ基)、-N=N-Z(Zは芳香環基であって、当該芳香環基は環上に炭素数C1～C4の低級アルキル基、ハロゲン原子、-NO<sub>2</sub>及び炭素数C1～C4の低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有してもよい。)；R5はH又は炭素数C1～C4の低級アルキル基；R6及びR7は同一又は異なって、それぞれ炭素数C1～C4の低級アルキル基；R8はH、-OH、炭素数C1～C4のヒドロキシ低級アルキル基、炭素数C1～C4の低級アルコキシ基、ビニル基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-R(Rは芳香環基であって、当該芳香環基は環上に炭素数C1～C4の低級アルキル基、ハロゲン原子及び炭素数C1～C4の低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有してもよい。kは0～4の整数)、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R'(R'はベンゾイルオキシ基又は芳香環基であって、当

該芳香環基は環上に炭素数C1～C4の低級アルキル基、ハロゲン原子及び炭素数C1～C4の低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有してもよい。jは0～6の整数)；R10はH、-OH又は炭素数C1～C4の低級アルコキシ基；あるいはR9とR10とでメチレン基(=CH<sub>2</sub>)又はそれらが結合する炭素原子と共にカルボニル基(C=O)を形成してもよい；式(c)及び(e)において、シクロアルキル環は環内の任意の位置に二重結合を有してもよい；iは1～4の整数、nは0～4の整数、mは0～4の整数を示す；但し、n=0でR8=Hの場合を除く)で示されるピリミジン誘導体又はその薬理学的に許容可能な塩の少なくとも一つを有効成分として含有する抗腫瘍剤。

〔2〕R1がH、メチル、エチル、塩素原子、臭素原子、-OH、メトキシ又は-NH<sub>2</sub>であり；R2はH又は-NH<sub>2</sub>であり；R3は次の(a)～(e)から選ばれる基

【0010】

【化6】



【0011】であり；R4はH、塩素原子、臭素原子、-NH<sub>2</sub>、-CN、-CHO、-CH<sub>2</sub>OH、-COO<sub>H</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CH=N-A(Aは-OH、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、又はプロポキシ)、又は-N=N-Z(Zはフェニル基であって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子、-NO<sub>2</sub>及びメトキシから選ばれる置換基を有してもよい。)であり；R5はHであり；R6及びR7は同一又は異なって、それぞれメチル、エチル又はプロピルであり；R8はヒドロキシメチル又はヒ

ドロキシエチルであり；R9 はH、-OH、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、メトキシ、エトキシ、ビニル、-O (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-R；(Rはフェニル基であって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子及びメトキシから選ばれる置換基を有していてよい。kは0~4の整数)、又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R' (R'はフェニル基であって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子及びメトキシから選ばれる置換基を有していてよい。jは0~6の整数)であり；R10はH、-OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はiso-プロポキシ；あるいはR9とR10とでメチレン基(=CH<sub>2</sub>)又はそれらが結合する炭素原子と共にカルボニル基(C=O)を形成してもよく；式(c)及び(e)において、シクロアルキル環は環内の任意の位置に二重結合を有していてよい；iは1~4の整数、nは1又は2、mは0~2の整数を示す、上記〔1〕に記載の抗腫瘍剤。

〔3〕下記の化合物からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物又はその薬理学的に許容可能な塩の少なくとも一つを有効成分として含有する上記〔1〕に記載の抗腫瘍剤。

- 1) 2, 5-ジアミノ-4-〔〔1-ヒドロキシメチル-3-(2-フェニルエチル)-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 2) 2-アミノ-6-クロロ-4-〔〔1-ヒドロキシメチル-3-(2-フェニルエチル)-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 3) 2-アミノ-6-クロロ-4-〔〔1-ヒドロキシメチル-3-(3-フェニルプロピル)-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 4) 6-クロロ-2, 5-ジアミノ-4-〔〔3-(2-フェニルメチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 5) 6-クロロ-2, 5-ジアミノ-4-〔〔3-(2-フェニルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 6) 2-アミノ-6-クロロ-5-ホルミル-4-〔〔3-(1-メチルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 7) 2-アミノ-6-クロロ-5-ホルミル-4-〔〔3-(2-フェニルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、
- 8) 2-アミノ-6-クロロ-5-ヒドロキシイミノメチル-4-〔〔3-(1-メチルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン、及び
- 9) 2-アミノ-6-クロロ-5-〔(4-クロロフェニル)アゾ〕-4-〔〔1-ヒドロキシメチル-3

ーフェニルメチルオキシ-1-シクロブチル〕メチル〕アミノ〕ピリミジン。

#### 【0012】

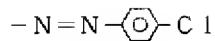
【発明の実施の形態】本発明の前記一般式〔1〕中、R1で示される炭素数C1~C4の低級アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルであり、好ましくは、メチル又はエチルであり、最も好ましくはメチルであり；ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子又はヨウ素原子が挙げられ、最も好ましくは塩素原子又はフッ素原子である；炭素数C1~C4の低級アルコキシ基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシであり、好ましくはメトキシ又はエトキシであり、最も好ましくはメトキシであり；炭素数C1~C6のヒドロキシ低級アルコキシ基は、アルコキシ部分が直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、またシクロアルキル環を含んでもよい。例えば2-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、4-ヒドロキシブトキシ又は1-ヒドロキシメチルシクロブチル-1-メトキシが挙げられる。

【0013】R4で示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子又はヨウ素原子が挙げられる。R4で示される-CH=N-AにおけるAは水酸基、炭素数C1~C4の低級アルキル基または炭素数C1~C4の低級アルコキシ基であり、Aで示される炭素数C1~C4の低級アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられる。またAで示される炭素数C1~C4の低級アルコキシ基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシまたはiso-ブトキシが挙げられる。Aとしては、好ましくは水酸基である。R4で示される-N=N-Z中のZは芳香環基であって、当該芳香環基は環上に炭素数C1~C4の低級アルキル基、ハロゲン原子、-NO<sub>2</sub>及び炭素数C1~C4の低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてよい。該置換基としての炭素数C1~C4の低級アルキル基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル又はiso-プロピルであり、最も好ましくはメチルであり；ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、最も好ましくは塩素原子、臭素原子である；炭素数C1~C4の低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキシであり、最も好ましくはメトキシである。Zで示される芳香環基としてはフェニル基等が挙げられる。R4で示さ

れる  $-N=N-Z$  としては、

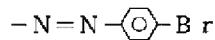
【0014】

【化7】



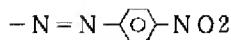
【0015】

【化8】



【0016】

【化9】



【0017】が挙げられる。

【0018】R5 で示される炭素数 C1 ~ C4 の低級アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられる。

【0019】R6 又はR7 で示される炭素数 C1 ~ C4 の低級アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル又はプロピルであり、最も好ましくはメチル又はエチルである。

【0020】R8 で示される炭素数 C1 ~ C4 のヒドロキシ低級アルキル基は、アルキル部分が直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-メチル-2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル又は4-ヒドロキシブチルが挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-メチル-2-ヒドロキシエチル又は2-ヒドロキシエチルであり、最も好ましくはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル又は2-ヒドロキシエチルである。

【0021】R9 で示される炭素数 C1 ~ C4 の低級アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル又はiso-プロピルであり、最も好ましくはn-プロピル又はiso-プロピルであり：炭素数 C1 ~ C4 のヒドロキシ低級アルキル基は、アルキル部分が直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル又は4-ヒドロキシブチルが挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシプロピルであり、最も好ましくはヒドロキシメチルであり：炭素数 C1 ~ C4 の低級アルコキシ基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキシである。

プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキシであり、最も好ましくはメトキシである。

【0022】R9 で示される  $-O-(CH_2)_k-R$  中の R は芳香環基であって、当該芳香環基は環上に置換基を有していてもよい。該置換基としての炭素数 C1 ~ C4 の低級アルキル基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル又はiso-プロピルであり、最も好ましくはメチルであり：ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、最も好ましくは塩素原子又はフッ素原子である：炭素数 C1 ~ C4 の低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキシであり、最も好ましくはメトキシである。

【0023】R9 で示される  $-(CH_2)_j-R'$  中の R' が芳香環基である場合、当該芳香環基は環上に置換基を有していてもよい。該置換基としての炭素数 C1 ~ C4 の低級アルキル基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル又はiso-プロピルであり、最も好ましくはメチルであり：ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、最も好ましくは塩素原子又はフッ素原子である：炭素数 C1 ~ C4 の低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキシであり、最も好ましくはメトキシ基である。R 又は R' で示される芳香環基としてはフェニル基等が挙げられる。

【0024】R10 で示される炭素数 C1 ~ C4 の低級アルコキシ基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキシである。

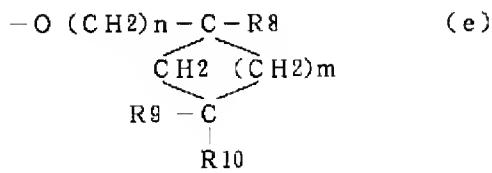
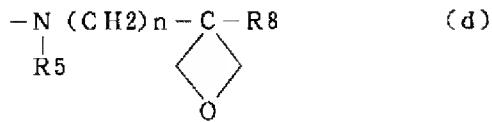
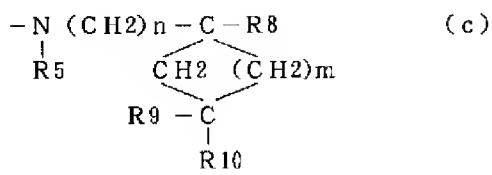
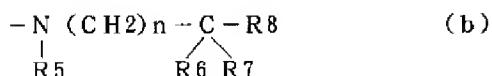
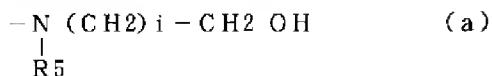
【0025】本発明の前記一般式 [ I ] で示される化合物は更に適当な酸との反応により、所望に応じて薬理学的に許容可能な塩に変換することも、又、生成した塩から塩基を遊離させることも出来る。本発明の前記一般式 [ I ] で示される化合物の薬理学的に許容可能な酸付加塩を形成する酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸等の鉛酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルキルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸のようなアリールスルホン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、シウ酸、乳酸、酒石酸等の有機酸が挙げられ、造塩反応は常法により容易に行なうことが出来

る。

【0026】一般式 [I] における各置換基は次のものが好ましい。R1 はH、ハロゲン原子、-OH又は炭素数C1～C4 の低級アルコキシ基；R2 はH又は-NH2；R3 は次の式 (a)～(e) から選ばれる基；

【0027】

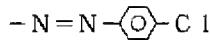
【化10】



【0028】R4 はH、ハロゲン原子、-NH2、-CN、-CHO、-CH2OH、-CH=NOH、又は

【0029】

【化11】



【0030】；R5 はH；R6 及びR7 は同一又は異なる炭素数C1～C4 の直鎖状あるいは分枝鎖状低級アルキル基；R8 はH、-OH、炭素数C1～C4 のヒドロキシ低級アルキル基又は-CH2OC(O)CH3；R9 はH、-OH、炭素数C1～C4 の低級アルキル基、炭素数C1～C4 の低級アルコキシ基、炭素数C1～C4 のヒドロキシ低級アルキル基、-O(CH2)k-R (Rは置換基を有していてもよいフェニル基、kは0～4 の整数)、又は-(CH2)j-R' (R'は置換基を有していてもよいフェニル基、jは0～6 の整数)；R10はH又は炭素数C1～C4 の低級アルコキシ基；iは1～4 の整数；nは1～4 の整数（より好ましくは1又は2）；mは0～4 の整数（より好ましくは0～2）。一般式 [I] で示される化合物の中でも特に、R5 がH、R8 がヒドロキシメチル、R9 が-(CH2)j-R' (R'は置換基を有していてもよいフェニ

ル基、jは0～6 の整数)、nが1又は2、mが0～2 の化合物は優れた抗腫瘍作用を有し、好ましい化合物である。

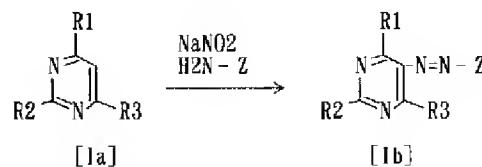
【0031】さらに、一般式 [I] で示される化合物の中でも、下記の化合物が特に好ましい。

- 1) 2, 5-ジアミノ-4- { [ [ 1-ヒドロキシメチル-3-(2-フェニルエチル)-1-シクロブチル] メチル] アミノ} ピリミジン、
- 2) 2-アミノ-6-クロロ-4- { [ [ 1-ヒドロキシメチル-3-(2-フェニルエチル)-1-シクロブチル] メチル] アミノ} ピリミジン、
- 3) 2-アミノ-6-クロロ-4- { [ [ 1-ヒドロキシメチル-3-(3-フェニルプロピル)-1-シクロブチル] メチル] アミノ} ピリミジン、
- 4) 6-クロロ-2, 5-ジアミノ-4- { [ [ 3-(2-フェニルメチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル] メチル] アミノ} ピリミジン、
- 5) 6-クロロ-2, 5-ジアミノ-4- { [ [ 3-(2-フェニルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル] メチル] アミノ} ピリミジン、
- 6) 2-アミノ-6-クロロ-5-ホルミル-4- { [ [ 3-(1-メチルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル] メチル] アミノ} ピリミジン、
- 7) 2-アミノ-6-クロロ-5-ホルミル-4- { [ [ 3-(2-フェニルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル] メチル] アミノ} ピリミジン、
- 8) 2-アミノ-6-クロロ-5-ヒドロキシイミノメチル-4- { [ [ 3-(1-メチルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル] メチル] アミノ} ピリミジン、又は
- 9) 2-アミノ-6-クロロ-5- { (4-クロロフェニル) アゾ} -4- { [ [ 1-ヒドロキシメチル-3-フェニルメチルオキシ-1-シクロブチル] メチル] アミノ} ピリミジン。

【0032】本発明の前記一般式 [I] で示されるピリミジン誘導体は種々の方法により製造することができ、例えば特開平8-134044号公報に記載の方法に従って製造することができる。一般式 [I] で示される化合物の内、R4 が-N=N-Zである化合物 [Ib] は、例えば以下の方法に従って製造することができる。

【0033】

【化12】



【0034】（上記式中、R1、R2、R3 及びZは前記と同意義を示す）

一般式 [Ia] を有するピリミジン化合物、式:  $H_2N-Z$  で表される化合物及び亜硝酸ナトリウムの混合物を塩酸等の酸性水溶液中、0°C付近でジアゾカップリング反応させることにより一般式 [Ib] で表されるピリミジン環の5位へ- $N=N-Z$  を導入した化合物を製造することができる。

## 【0035】

【発明の効果】本発明の前記一般式 [I] で示されるピリミジン誘導体及びその薬理学的に許容可能な塩は抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤として有用である。本発明の抗腫瘍剤は、悪性腫瘍、良性腫瘍及び前癌病変等の腫瘍、例えば、胃癌、肺癌、肝細胞癌、腫瘍、大腸癌、悪性リンパ腫、白血病、乳癌、黒色腫、腎癌、脳腫瘍、腹膜腫瘍、脊髄腫瘍、下垂体腫瘍、甲状腺腫瘍、喉頭癌等の治療に有効である。

【0036】本発明化合物は、適当な製剤用担体と混合して調製した抗腫瘍剤組成物として投与される。投与形態としては、経口、非経口のいずれにおいても投与できる。経口投与剤の剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤及びシロップ剤等が挙げられ、非経口投与剤の剤型としては、例えば、注射剤及び坐剤等が挙げられる。これらの製剤の調製には薬理学的、製剤学的に許容可能な添加物を加えることができ、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤及び色素等が用いられる。

【0037】経口剤においては、賦形剤としては、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース等が、崩壊剤、崩壊補助剤としては、カルボキシメチルセルロース、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等が、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等が、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が、コーティング剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等が、又、注射剤においては、溶解剤ないし溶解補助剤としては、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等が、等張化剤としては、ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等が、pH調整剤としては、無機酸、有機酸又は無機塩基、有機塩基等の慣用の製剤用成分が使用される。

【0038】本発明化合物の治療患者への投与量は、投与する患者の症状、年令、投与方法によって異なるが、通常0.1mg～1000mg/kg/日である。

## 【0039】本発明の抗腫瘍剤組成物中における本発明

の有効成分の含有量は、製剤の形によって大きく変動し、特に限定されるものではないが、通常は、組成物全量に対し0.01～90重量%、好ましくは0.01～20重量%、特に好ましくは0.1～10重量%である。

【0040】以下に実施例及び試験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

## 【0041】

## 【実施例】

## 実施例1

2-アミノ-6-クロロ-5-[(4-クロロフェニル)アゾ]-4-[[[(1-ヒドロキシメチル-3-フェニルメチルオキシ-1-シクロプロチル)メチル]アミノ]ピリミジン

p-クロロアニリン 2.81g (0.022mmol) を水20ml及び濃塩酸6mlに溶解させ、3～5°Cで水20mlに溶解させた亜硝酸ナトリウム1.66g (0.024mol) を滴下し、p-クロロベンゼンジアゾニウムクロリド溶液とする。2-アミノ-6-クロロ-4-[[[(1-ヒドロキシメチル-3-フェニルメチルオキシ-1-シクロプロチル)メチル]アミノ]ピリミジン6.98g (0.02mol) に酢酸ナトリウム 24.2g、酢酸 170ml、水 170mlを加えて溶解させ、室温で冷却したp-クロロベンゼンジアゾニウムクロリド溶液を滴下し、一昼夜攪拌した。析出する結晶を沪取し、水洗すると橙黄色結晶 8.81g (90.4%)を得た。mp 142～144°C (ジエチルエーテル)

【0042】特開平8-134044号公報に記載の方法又は実施例1に記載の方法と同様の方法により製造した式 [I] で示される化合物群を次の表に例示するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。なお表中の略号は次の意味を表す。

MeOH : メタノール

EtOH : エタノール

Et<sub>2</sub>O : エチルエーテル

iso-PrOH : イソプロパノール

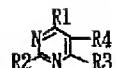
AcOEt : 酢酸エチル

dec : 分解

表中で<sup>1</sup>H-NMR測定溶媒の記載のないものはDMSO-d<sub>6</sub> 中で測定した。

## 【0043】

## 【表1】



化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Bm/z Cm/z
1	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	H	110-115	0.52(br, 4H), 3.4(s, 2H), 3.45(d, 2H), 4.1(br, 1H), 6.3(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.56(br, 2H), 8.85(t, 1H)	194 195
2	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	H	---	1.85(s, 6H), 3.5(s, 2H), 3.6(d, 2H), 4.25(br, 1H), 6.33(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.7(br, 2H), 8.9(t, 1H)	208 209
3	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	H	161-163 アセトン	1.5-2.4(m, 4H), 3.3(s, 2H), 3.35(d, 2H), 3.8-4.3(m, 1H), 4.35(s, 2H), 4.9(br, 1H), 5.65(br, 2H), 5.75(d, 1H), 7.6(d, 1H), 6.7(t, 1H), 7.27(s, 5H)	314 315
4	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	H	---	1.4-2.1(m, 5H), 2.65(br, 2H), 3.4(br, 4H), 4.18(br, 1H), 6.28(d, 1H), 7.15(s, 5H), 7.55(d, 1H), 7.7(br, 2H), 8.78(t, 1H)	298 299
5	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	H	---	1.2-2.2(m, 7H), 2.5(t, 2H), 3.5(br, 4H), 4.5(br, 1H), 6.3(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.55(d, 1H), 8.8(br, 1H)	312 313

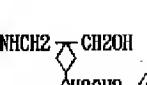
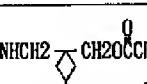
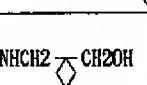
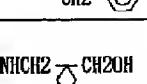
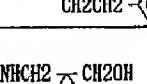
【0044】

【表2】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Bm/z Cm/z
6	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	Br	156-158 アセトン	1.8(b, 6H), 3.45(d, 2H), 3.5(d, 2H), 4.85(t, 1H), 6.0(br, 2H), 6.45(t, 1H), 7.73(s, 1H)	286 287
7	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	Br	156-160 アセトン	1.2-2.2(m, 7H), 2.5(t, 2H), 3.45(d, 2H), 3.5(br, 2H), 4.8(br, 1H), 5.9(br, 2H), 6.45(t, 1H), 7.19(s, 5H), 7.76(s, 1H)	390, 392 391, 393
8	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	Cl	157-159 アセトン	1.2-2.1(m, 7H), 2.53(t, 2H), 3.48(d, 4H), 4.1(br, 1H), 5.34(br, 2H), 6.16(t, 1H), 7.15(s, 5H), 7.66(s, 1H)	346 347
9	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	I	146-148 アセトン	1.83(br, 6H), 3.48(s, 2H), 3.53(d, 2H), 5.0(br, 2H), 5.6(t, 1H), 7.92(s, 1H)	334 335
10	H	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>	I	151-153 アセトン	1.3-2.2(m, 7H), 2.54(t, 2H), 3.45-3.65(m, 4H), 5.6(br, 3H), 6.5(t, 1H), 7.15(s, 5H), 7.91(s, 1H)	438 438

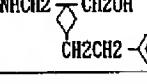
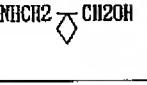
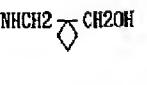
【0045】

【表3】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Elm/z CIM/z
11	H	-NH2	-NHCH2- 	-CN	184-189 MeOH	1.3-2.2(m, 7H), 2.52(t, 2H), 3.47(d, 4H), 4.83(t, 1H), 6.82(br, 2H), 7.18(s, 5H), 8.06(s, 1H)	337 338
12	H	-NH2	-NHCH2- 	-CN	156-159 MeOH	1.3-2.2(m, 7H), 2.1(s, 3H), 2.5(t, 2H), 3.5(d, 2H), 4.13(s, 2H), 5.48(br, 2H), 5.78(t, 1H), 7.12(s, 5H), 8.0(s, 1H)	379 380
13	H	-NH2	-NHCH2- 	-NH2	---	1.4-2.2(m, 5H), 2.7(br, 2H), 3.57(d, 2H), 3.73(d, 2H), 4.77(br, 6H), 7.2(s, 5H), 7.3(s, 1H)	313 314
14	H	-NH2	-NHCH2- 	-NH2	214-217 MeOH	1.3-2.2(m, 7H), 2.55(t, 2H), 3.55(d, 2H), 3.7(d, 2H), 4.75(s, 6H), 7.17(s, 5H), 7.21(s, 1H)	327 328
15	H	-NH2	-NHCH2- 	-CH=NOH	201-206 アセトン	1.8(br, 6H), 3.4(s, 2H), 3.6(d, 2H), 4.1(br, 2H), 6.22(br, 2H), 7.76(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.07(t, 1H)	251 252

【0046】

【表4】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Elm/z CIM/z
16	H	-NH2	-NHCH2- 	-CH=NOH	170-176 アセトン	1.2-2.2(m, 7H), 2.5(t, 2H), 3.45(br, 2H), 3.53(d, 2H), 4.0-5.4(br, 2H), 6.33(br, 2H), 7.2(s, 5H), 7.82(s, 1H), 8.0(s, 1H), 8.14(t, 1H)	355 356
17	C1	H	-NHCH2- 	H	117-118 CHCl3	1.65(s, 6H), 3.25(s, 4H), 4.5(s, 2H), 6.3(s, 1H), 7.95(s, 1H) (CD3OD)	227 228
18	C1	H	-NHCH2- 	-NH2	137-138 AcOEt	1.65(s, 6H), 3.25(s, 2H), 3.4(s, 2H), 4.5(s, 4H), 7.50(s, 1H) (CD3OD)	242 243
19	C1	-NH2	-NH- 	H	233-235 MeOH	1.6-2.4(m, 6H), 3.65(d, 2H), 4.85(t, 1H), 5.7(s, 1H), 6.05(br, 2H), 7.0(br, 1H)	228 229
20	C1	-NH2	-NHCH2-C(CH3)=CH2- 	H	203-207 CHCl3-MeOH	0.83(s, 6H), 3.08(s, 2H), 3.1(d, 2H), 4.5(br, 1H), 5.79(s, 1H), 6.13(s, 2H), 6.90(t, 1H)	230 231

【0047】

【表5】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Elm/z C1m/z
21	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	-CHO	177-179 アセトン	0.9(s, 6H), 3.18(d, 2H), 3.38(d, 2H), 4.45(t, 1H), 7.15(br, 2H), 9.4(t, 1H), 9.98(s, 1H)	258 259
22	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	-CH=NOH	205-209 アセトン	0.9(s, 6H), 3.15(d, 2H), 3.35(d, 2H), 4.45(t, 1H), 6.4(br, 2H), 8.33(s, 1H), 8.53(t, 1H), 10.88(s, 1H)	273 274
23	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	185-187 CHCl <sub>3</sub>	0.8(t, 6H), 1.10(q, 4H), 3.1(d, 4H), 4.60(t, 1H), 5.80(s, 1H), 6.30(s, 2H), 6.80(t, 1H)	258 259
24	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	223-228 MeOH	0.9(s, 6H), 3.18(s, 2H), 3.29(s, 2H), 4.38(br, 6H) (CD3OD)	245 246
25	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NH <sub>2</sub>	185-197 MeOH	0.85(t, 6H), 1.25(q, 4H), 3.2(s, 2H), 3.3(s, 2H), 4.27(s, 6H) (CD3OD)	273 274

【0048】

【表6】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Elm/z C1m/z
26	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> O	H	185-186 アセトン	3.6(d, 4H), 4.35(s, 4H), 4.83(t, 1H), 5.8(s, 1H), 6.18(br, 2H), 7.07(t, 1H)	244 245
27	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> HO	H	158-160 EtOH	1.6-2.4(m, 5H), 3.35(br, 2H), 4.28(t, 1H), 4.53, 4.6(各s, 1H), 5.75(s, 1H), 5.87(br, 2H), 6.73(t, 1H)	258 259
28	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	H	205-207 アセトン	1.2-2.2(m, 6H), 3.42(d, 2H), (s, 1H), 5.2(s, 1H), 5.87(s, 1H), 6.0(br, 2H), 6.7(br, 1H)	228 229
29	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	H	194-196 MeOH	1.6(br, 8H), 3.35(d, 2H), 4.5(s, 1H), 5.9(s, 1H), 6.2(br, 2H), 6.88(t, 1H)	242 243
30	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	H	82-84 Et <sub>2</sub> O- ヘキサン	2.2-2.9(m, 5H), 3.36(br, 2H), 4.78(br, 2H), 5.8(s, 1H), 5.91(br, 2H), 6.88(t, 1H)	224 225

【0049】

【表7】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Elm/z Cm/z
31	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	60-70	1.5-2.4(m, 5H), 3.33(d, 2H), 3.5(d, 2H), 4.35(t, 1H), 5.06, 5.17(各s, 1H), 5.85, 5.88(各s, 1H), 6.0(br, 2H), 6.7(br, 1H)	258 259
32	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	171-173 アセトン	0.42(br, 4H), 3.25(d, 2H), 3.3(d, 2H), 4.52(t, 1H), 5.8(s, 1H), 5.97(br, 2H), 6.85(t, 1H)	228 229
33	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	C1	179-181 アセトン	1.86(br, 6H), 3.55(d, 4H), 4.66(t, 1H), 5.68(s, 2H), 6.63(t, 1H)	276, 278 277, 279
34	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	169-171 アセトン	0.2-1.0(m, 3H), 1.25(d, 3H), 2.7-4.0(m, 5H), 4.47(d, 1H), 4.85(t, 1H), 5.81(s, 1H), 5.96(br, 2H), 6.83(t, 1H)	272 273
35	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	192-194 アセトン	1.78(br, 6H), 3.38(d, 4H), 4.63(t, 1H), 5.8(s, 1H), 6.1(br, 2H), 6.87(t, 1H)	242 243

【0050】

【表8】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Elm/z Cm/z
36	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	149-150 AcOEt	1.2(d, 3H), 1.98(br, 6H), 3.45(d, 2H), 3.6-4.0(m, 1H), 4.4-4.9(br, 1H), 5.5(s, 2H), 5.78(s, 1H), 6.52(t, 1H)	255 256
37	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	105-107 Et2O	1.85(br, 8H), 3.48(d, 2H), 3.7(t, 2H), 5.23(br, 2H), 5.6(t, 1H), 5.75(s, 1H)	257 257
38	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	136-139 AcOEt	1.4-2.3(m, 4H), 3.35(d, 4H), 3.8-4.4(m, 1H), 4.7(br, 1H), 4.77(t, 1H), 5.83(s, 1H), 6.1(br, 2H), 6.95(t, 1H)	258 259
39	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	137-138 Et2O	1.5-2.4(m, 4H), 3.4(br, 4H), 3.85-4.3(m, 1H), 4.35(s, 2H), 4.75(br, 1H), 5.55(br, 2H), 5.78(s, 1H), 6.7(t, 1H), 7.27(s, 5H)	348 349
40	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	159-162 アセトン	1.85(s, 4H), 3.02(s, 6H), 3.3(d, 4H), 4.6(t, 1H), 5.7(s, 1H), 6.15(br, 2H), 6.9(t, 1H)	302 303

【0051】

【表9】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 B1m/z C1m/z
41	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	171-173 アセトン	2.8(s, 4H), 3.45(d, 2H), 3.47 (d, 2H), 4.85(t, 1H), 5.7(s, 1H), 6.23(s, 2H), 7.1(t, 1H)	256 257
42	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	183-185 アセトン	0.75(d, 6H), 1.1-2.0(m, 6H), 3.1-3.55(m, 4H), 4.6(t, 1H), 5.79, 5.81(各s, 1H), 5.92(br, 2H), 6.78(br, 1H)	284 285
43	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> - 	H	161-163 AcOEt	1.3-2.1(m, 5H), 2.67(br, 2H), 3.4(br, 4H), 4.7(br, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.0(br, 2H), 6.9(br, 1H), 7.2(s, 5H)	332 333
44	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	H	167-169 アセトン	1.2-2.2(m, 7H), 2.5(t, 2H), 3.3(d, 4H), 3.43(br, 2H), 4.7 (br, 1H), 5.5(s, 2H), 5.73(s, 1H), 6.5(t, 1H), 7.07(s, 5H)	346 347
45	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 	H	154-156 アセトン	1.2-2.1(m, 9H), 2.57(br, 2H), 3.3(br, 4H), 4.15(br, 1H), 5.8 (s, 1H), 6.17(br, 2H), 6.9(br, 1H), 7.2(s, 5H)	360 361

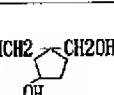
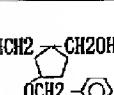
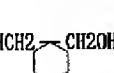
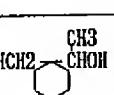
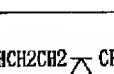
【0052】

【表10】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 B1m/z C1m/z
46	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	H	125-132 AcOEt	1.2(d, 3H), 1.3-2.3(m, 7H), 2.5(t, 2H), 3.15-3.55(m, 2H), 3.6-4.0(m, 1H), 4.2-4.6(br, 1H), 5.3(s, 2H), 5 .75(s, 1H), 6.3(t, 1H), 7.15(s, 5H)	360 361
47	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH 	H	180-183 アセトン	1.7-2.5(m, 5H), 3.4(br, 2H), 3.62(br, 2H), 4.25(br, 1H), 5.83, 5.88(各s, 1H), 6.15(br, 2H), 7.1(br, 1H), 7.28(s, 5H)	318 319
48	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH 	H	196-198 アセトン	1.5(br, 8H), 3.25(d, 4H), 4.85 (t, 1H), 5.82(s, 1H), 6.07(br, 2H), 6.97(t, 1H)	256 257
49	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH 	H	155-157 AcOEt	1.15(d, 3H), 1.6(br, 8H), 2.9- 3.9(m, 3H), 5.0(br, 1H), 5.78 (s, 3H), 6.85(t, 1H)	270 271
50	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH 	H	201-203 アセトン	2.1(s, 4H), 3.1-3.5(m, 4H), 4.75(t, 1H), 5.55(s, 2H), 5.8 (s, 1H), 6.35(br, 2H), 7.0(br, 1H)	254 255

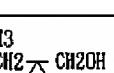
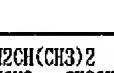
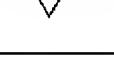
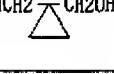
【0053】

【表11】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 B1m/z C1m/z
51	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	188-190 アセトン	1.4-1.8( m, 6H ), 3.18( d, 2H ), 3.28( d, 2H ), 4.0-4.4( m, 1H ), 4.5( d, 1H ), 4.77( t, 1H ), 5.76( s, 1H ), 6.1( br, 2H ), 7.05( t, 1H )	272 273
52	C1	-NB2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	115-118 Et2O	1.5-2.0( m, 6H ), 3.2-3.6( m, 4H ) 3.9-4.3( m, 1H ), 4.47( s, 2H ), 5.05( br, 2H ), 5.5( t, 1H ), 5.52( s, 1H ), 7.32( s, 5H ) (CDCl <sub>3</sub> )	362 363
53	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	221-222 アセトン	1.28( br, 10H ), 3.1-3.5( m, 4H ) 4.52( t, 1H ), 5.78( s, 1H ), 6.27( br, 2H ), 6.85( t, 1H )	270 271
54	C1	-NB2	-NHCH <sub>2</sub> 	H	180-182 アセトン	1.05( d, 3H ), 1.43( br, 10H ), 3.0-3.7( m, 3H ), 3.82( br, 1H ), 5.68( s, 2H ), 5.73( s, 1H ), 6.72( t, 1H )	284 285
55	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 	H	油状物	1.75( br, 8H ), 3.0-3.5( m, 2H ), 3.4( br, 2H ), 4.4( br, 1H ), 5.74( s, 1H ), 6.05( br, 2H ), 6.75( t, 1H )	256 257

【0054】

【表12】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 B1m/z C1m/z
56	C1	-NH2	-CH <sub>3</sub> -NHCH <sub>2</sub> 	H	167-171 アセトン	1.76( br, 6H ), 2.95( s, 3H ), 3.3( d, 2H ), 3.5( s, 2H ), 4.6( t, 1H ), 5.85( s, 1H ), 6.32( br, 2H )	256 257
57	C1	-NH2	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -NHCH <sub>2</sub> 	H	133-135 アセトン	0.94( d, 6H ), 1.87( br, 6H ), 1.7-2.4( m, 1H ), 3.13( d, 2H ), 3.44( d, 2H ), 3.68( s, 2H ), 5.02( t, 1H ), 5.30( br, 2H ), 5.9( s, 1H ) (CDCl <sub>3</sub> )	298 299
58	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-NH2	172-174 アセトン	0.45( br, 4H ), 3.3( s, 2H ), 3.35( d, 2H ), 4.0-5.0( br, 5H ), 6.5( t, 1H )	243 244
59	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-NH2	226-229 アセトン	1.8( br, 6H ), 3.38( s, 2H ), 3.5( d, 2H ), 3.0-5.0( br, 3H ), 5.5( br, 2H ), 6.45( t, 1H )	257 258
60	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-NH2	147-149 AcOEt	1.6-2.4( m, 4H ), 3.4( br, 4H ), 3.54( d, 2H ), 3.8-4.3( m, 1H ), 4.38( s, 2H ), 3.0-5.0( br, 3H ), 5.1( br, 2H ), 6.55( t, 1H ), 7.32( s, 5H )	363 364

【0055】

【表13】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Bm/z Cm/z
61	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-NH2	---	1.5-2.5( m, 4H ), 3.47( s, 2H ), 3.55( s, 2H ), 4.0-4.5( m, 1H ), 4.72( s, 7H ) (CD <sub>3</sub> OD)	273 274
62	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-NH2	油状物	1.5-2.5( m, 5H ), 3.5( s, 2H ), 3.55( s, 2H ), 4.75( s, 7H )	273 274
63	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-NH2	100-115	1.3-2.1( m, 5H ), 2.68( br, 2H ), 3.35( d, 2H ), 3.45( d, 2H ), 4.5 ( s, 6H ), 7.23( s, 5H ) (CD <sub>3</sub> OD)	347 348
64	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-NH2	176-180	1.2-2.1( m, 7H ), 2.52( t, 2H ), 3.38( d, 2H ), 3.48( d, 2H ), 4.31 ( s, 6H ), 7.18( s, 5H )	361 362
65	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-NH2	---	1.3-2.2( m, 9H ), 2.6( br, 2H ), 3.2-3.8( m, 4H ), 4.9( s, 6H ), 7.23( s, 5H ) (CD <sub>3</sub> OD)	375 376

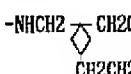
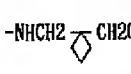
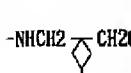
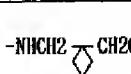
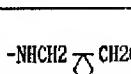
【0056】

【表14】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Bm/z Cm/z
66	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-NH2	225-227	1.53( br, 8H ), 3.2( s, 2H ), 3.35( d, 2H ), 3.0-4.5( br, 3H ), 5.45( br, 2H ), 6.55( t, 1H )	271 272
67	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-NH2	125-127 AcOEt	1.5-2.0( m, 6H ), 3.3-3.5( m, 4H ), 3.9-4.3( m, 1H ), 4.5( s, 2H ), 4.63( s, 6H ), 7.37( s, 5H ) (CD <sub>3</sub> OD)	377 378
68	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-CHO	159-161 AcOEt	1.85( br, 6H ), 3.45( d, 2H ), 3.6 ( d, 2H ), 4.28( t, 1H ), 6.63( s, 2H ), 9.42( t, 1H ), 10.01( s, 1H )	270 271
69	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-CHO	166-168 アセトン	1.9( s, 4H ), 3.05( s, 6H ), 3.43 ( d, 2H ), 3.62( d, 2H ), 4.68( t, 1H ), 7.37( br, 2H ), 9.33( t, 1H ), 9.92( s, 1H )	298(-OCH <sub>3</sub> ) 331
70	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub>  CH2OH	-CHO	156-158 アセトン	0.8( d, 6H ), 1.2-2.1( m, 6H ), 3.2-3.8( m, 4H ), 4.55( m, 1H ), 7.38( br, 2H ), 9.35( br, 1H ), 9.95( s, 1H )	312 313

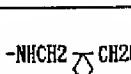
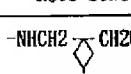
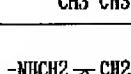
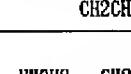
【0057】

【表15】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Bm/z Cm/z
71	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-CHO	130-137 Et <sub>2</sub> O	1.1-2.2( m, 7H ), 2.53( t, 2H ), 3.3-3.75( m, 4H ), 4.13( t, 1H ), 5.97( s, 2H ), 7.18( s, 5H ), 9.45 ( t, 1H ), 10.05( s, 1H )	374 375
72	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-CH <sub>2</sub> OH	160-162 アセトン	1.80( br, 6H ), 3.4( d, 2H ), 3.5 ( d, 2H ), 4.48( d, 2H ), 4.6-5.0 ( m, 2H ), 5.85( br, 2H ), 6.65( t, 1H )	272 273
73	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-CH <sub>2</sub> OH	167-170 アセトン	1.1-2.2( m, 7H ), 2.48( t, 2H ), 3.44( d, 4H ), 4.45( d, 2H ), 4.6- 4.95( m, 2H ), 5.65( s, 2H ), 6.63 ( t, 1H ), 7.15( s, 5H )	376 377
74	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-CH=NOH	205-206 AcOEt	1.80( br, 6H ), 3.38( d, 2H ), 3.67( d, 2H ), 4.43( t, 1H ), 6.38 ( s, 2H ), 8.33( s, 1H ), 8.54( t, 1H ), 10.85( s, 1H )	285 286
75	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-CH=NOH	>200 ( 分解 ) アセトン -H <sub>2</sub> O	2.86( s, 4H ), 3.6( br, 2H ), 3.8 ( d, 2H ), 5.0( br, 1H ), 6.75( br, 2H ), 8.33( s, 1H ), 8.6( t, 1H ), 11.05( s, 1H )	299 300

【0058】

【表16】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Bm/z Cm/z
76	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-CH=NOH	>210 ( 分解 ) アセトン	1.4-2.4( m, 4H ), 3.4( br, 2H ), 3.57 ( d, 2H ), 3.9-4.3( m, 1H ), 4.52( t, 1H ), 4.8( d, 1H ), 6.52( br, 2H ), 8.35 ( s, 1H ), 8.5( br, 1H ), 10.9( s, 1H )	301 302
77	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-CH=NOH	>200 ( 分解 ) アセトン	1.9( s, 4H ), 3.06( s, 6H ), 3.4 ( d, 2H ), 3.63( d, 2H ), 4.55( t, 1H ), 6.48( br, 2H ), 8.33( s, 1H ), 8.55( t, 1H ), 10.9( s, 1H )	345 346
78	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-CH=NOH	174-184 アセトン	0.78( d, 6H ), 1.1-2.1( m, 6H ), 3.2-3.8( m, 4H ), 4.4( br, 1H ), 6.51( br, 2H ), 8.39( s, 1H ), 8.5 ( m, 1H ), 10.85( s, 1H )	327 328
79	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> 	-CH=NOH	154-156 Et <sub>2</sub> O	1.1-2.2( m, 7H ), 2.5( t, 2H ), 3.2-3.7( m, 4H ), 4.4( br, 1H ), 5.7( s, 2H ), 7.15( s, 5H ), 8.4( s, 1H ), 8.5( t, 1H ), 10.45( s, 1H )	389 390
80	C1	-NH COCH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> 	H	115-118 アセトン	1.75( s, 6H ), 2.18( s, 3H ), 3.2- 3.6( m, 4H ), 4.52( t, 1H ), 6.27 ( s, 1H ), 7.62( t, 1H ), 10.22( s, 1H )	284 285

【0059】

【表17】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Elm/z C1m/z
81	-OH	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	H	244-246 iso-PrOH	0.82(s, 6H), 3.0(d, 2H), 3.1(d, 2H), 4.55(s, 1H), 6.15(s, 3H), 9.7(br, 1H)	212 213
82	-OH	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	H	268-270 iso-PrOH	0.78(t, 6H), 1.13(q, 4H), 2.97(d, 2H), 3.15(br, 2H), 4.55(s, 1H), 4.68(br, 1H), 6.2(br, 3H), 9.8(br, 1H)	240 241
83	-OH	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	H	204-206 iso-PrOH	0.4(s, 4H), 3.15(d, 2H), 3.35(s, 2H), 4.63(s, 1H), 6.23(br, 3H), 10.0(br, 1H)	210 211
84	-OH	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	H	222-223 iso-PrOH	2.0(s, 6H), 3.42(d, 2H), 3.6(br, 2H), 4.78(s, 1H), 4.8(br, 1H), 6.4(br, 2H), 6.5(t, 1H), 9.9(br, 1H)	224 225
85	-OH	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	H	189-192 アセトン -MeOH	1.1-2.1(m, 7H), 2.5(t, 2H), 3.0-3.6(m, 4H), 4.6(s, 1H), 6.2(br, 3H), 7.18(s, 5H), 9.8(br, 1H)	328 329

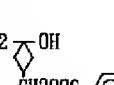
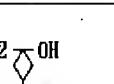
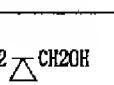
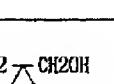
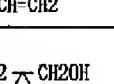
【0060】

【表18】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 Elm/z C1m/z
86	-OCH <sub>3</sub>	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	H	148-150 アセトン	1.78(br, 6H), 3.3(d, 2H), 3.38(br, 2H), 3.73(s, 3H), 4.9(br, 1H), 5.13(s, 1H), 5.57(br, 2H), 6.35(t, 1H)	238 239
87	-OCH <sub>2</sub> HOCH <sub>2</sub>	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	H	240-242 アセトン	1.8(br, 12H), 3.35(br, 6H), 4.1(s, 2H), 4.55(t, 1H), 4.82(br, 1H), 5.13(s, 1H), 5.8(br, 2H), 6.45(t, 1H)	322 323
88	-CH <sub>3</sub>	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	H	176-177 アセトン	1.70(s, 6H), 1.95(s, 3H), 3.20-3.40(m, 4H), 4.70(br, 1H), 5.59(s, 1H), 5.70(s, 2H), 6.45-6.70(t, 1H)	222 223
89	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> H	H	84-86 リガニン	2.5-2.9(br, 4H), 4.25(d, 2H), 4.75(br, 2H), 5.4(br, 2H), 6.02(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )	226 226
90	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> HO CH <sub>2</sub> OH	H	124-126 アセトン	1.9-2.2(m, 5H), 3.45(d, 2H), 4.25(d, 2H), 4.0-4.5(br, 2H), 6.0(s, 1H), 6.15(br, 2H)	260 260

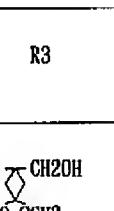
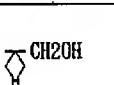
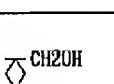
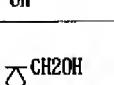
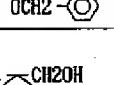
【0061】

【表19】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 EI <sup>m/z</sup> CI <sup>m/z</sup>
91	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	---	1.9-2.6(m, 5H), 3.4, 3.75(各 s, 1H), 4.3(br, 4H), 6.0, 6.04(各 s, 1H), 7.2-8.1(m, 5H) (CDCl <sub>3</sub> )	363 364
92	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	128-130 アセトン	1.7-2.4(m, 5H), 3.43(t, 2H), 4.14, 4.23(各 s, 2H), 4.32(t, 1H), 4.98, 5.04(各 s, 1H), 6.02(s, 1H), 6.67(br, 2H)	260 261
93	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	121-123 ベンゼン	0.60(s, 4H), 3.54(s, 2H), 4.30(s, 2H), 4.70(s, 3H), 6.17(s, 1H) (CD <sub>3</sub> OD)	229 230
94	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	122-124 CH <sub>3</sub> CN	0.6-1.1(m, 2H), 1.4-1.9(m, 1H), 3.45(d, 2H), 4.32(d, 2H), 4.54(t, 1H), 4.9-5.3(m, 2H), 5.35-6.0(m, 1H), 6.01(s, 1H), 6.65(br, 2H)	255 256
95	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	125-127 アセトン	1.85(br, 6H), 3.57(br, 3H), 4.25(s, 2H), 5.75(br, 2H), 6.0(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )	243 244

【0062】

【表20】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 EI <sup>m/z</sup> CI <sup>m/z</sup>
96	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	196-198 アセトン	1.95(s, 4H), 3.05(s, 6H), 3.45(br, 2H), 4.2(s, 2H), 6.0(s, 1H), 6.85(br, 2H)	304 304
97	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	173-175 アセトン	2.97(s, 4H), 3.79(s, 2H), 4.52(s, 2H), 4.73(s, 3H), 6.12(s, 1H)	258 258
98	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	145-147 AcOEt	1.6-2.4(m, 4H), 3.47(d, 2H), 4.25(s, 2H), 4.0-4.6(m, 2H), 4.82(d, 1H), 6.05(s, 1H), 6.45(br, 2H)	260 260
99	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	151-153 アセトン	1.7-2.4(m, 4H), 3.48(d, 2H), 4.22(s, 2H), 4.35(s, 2H), 3.95-4.6(m, 2H), 5.95(s, 1H), 6.37(br, 2H), 7.28(s, 5H)	349 350
100	C1	-NH2	-OCH <sub>2</sub> 	H	132-133 ベンゼン	1.6(br, 8H), 2.8(t, 1H), 3.4(d, 2H), 4.2(s, 2H), 5.2(br, 2H), 6.10(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )	257 258

【0063】

【表21】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 EI <sup>m/z</sup> CI <sup>m/z</sup>
101	C1	-NH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> 	H	127-133 ベンゼン	2.25( s, 4H ), 3.45( d, 2H ), 4.27 ( s, 2H ), 5.1( br, 2H ), 5.6( s, 2H ), 6.1( s, 1H )	255 256
102	C1	-NH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> 	H	136-138 ベンゼン	1.47( s, 10H ), 2.82( t, 1H ), 3.45( d, 2H ), 4.20( s, 2H ), 5.30 ( br, 2H ), 6.10( s, 1H ) (CDCl <sub>3</sub> )	271 272
103	-NH <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> 	H	173-174 アセトン	1.84( br, 6H ), 3.47( br, 2H ), 4.1( s, 2H ), 4.55( br, 1H ), 5.15 ( s, 1H ), 5.8( br, 2H ), 5.93( br, 2H )	224 225
104	-OH	-NH <sub>2</sub>	-NHCH <sub>2</sub> 	-NH <sub>2</sub>	215-216 iso-PrOH	0.4( s, 4H ), 3.15( d, 2H ), 3.35( s, 2H ), 6.23( br, 5H ), 10.0( br, 1H )	225 226

【0064】

【表22】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 m/z
105	C1	-NH <sub>2</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	143-146 CHCl <sub>3</sub>	3.43( br, m, 2H ), 3.66( t, 2H ), 4.88( s, 4H ), 5.86( s, 1H ), (CD <sub>3</sub> OD)	EI 188 CI 190
106	C1	-NH <sub>2</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH + HCl	H	173-176 Et <sub>2</sub> O	3.58( t, 2H ), 3.71( t, 2H ), 4.94( s, 6H ), 6.24( s, 1H ), (CD <sub>3</sub> OD)	EI 188 CI 190 PAB 189
107	C1	-NH <sub>2</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	160-163 EtOH	1.55-2.1( m, 2H ), 3.6( t, 4H ), 6.33( s, 1H ), 7.8( br, 3H ), 9.3( br, 1H )	EI 202 CI 203
108	C1	-NH <sub>2</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH + HCl	H	170-180 CHCl <sub>3</sub> - AcOEt	1.50-2.1( m, 2H ), 3.8( t, 4H ), 6.33( s, 1H ), 7.81( br, 3H ), 9.0( br, 1H )	EI 202 CI 203
109	C1	-NH <sub>2</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	139-141 MeOH	1.52-1.69( m, 4H ), 3.28-3.36 ( m, 2H ), 3.58( t, 2H ), 4.89( br, 4H ), 5.81( s, 1H ) (CD <sub>3</sub> OD)	EI 216 CI 218

【0065】

【表23】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 m/z
110	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH · HCl	H	143-146 Et <sub>2</sub> O	1.41-1.63( m, 4H ), 3.36( br, 1H ), 3.41( t, 4H ), 6.14( br, 1H ), 7.84( br, 2H ), 8.93( br, 1H )	FAB 217
111	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-NH2	164-167	3.54( t, 2H ), 3.70( t, 2H ), 4.89( br, 6H )(CD <sub>3</sub> OD)	EI 203 CI 205
112	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH · 2HCl	-NH2	158-161 Et <sub>2</sub> O	3.50( br m, 2H ), 3.60( t, 2H ), 7.2( br m, 7H ), 8.60( br m, 1H )	EI 203 CI 205 FAB 204
113	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-NH2	119-120 AcOEt	1.6-2.1( m, 2H ), 3.54( t, 2H ), 3.67( t, 2H ), 4.6( br, 6H )(CD <sub>3</sub> OD)	EI 217 CI 218
114	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH · 2HCl	-NH2	120-131 Et <sub>2</sub> O	1.5-2.2( m, 2H ), 3.5( t, 2H ), 3.6( t, 2H ), 4.6( br, 6H )	EI 217 CI 218

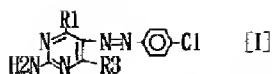
【0066】

【表24】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	<sup>1</sup> H-NMR	質量分析値 m/z
115	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-NH2	58-62 MeOH	1.54-1.74( m, 4H ), 3.43( t, 2H ), 3.59( t, 2H ), 4.89( br, 6H )(CD <sub>3</sub> OD)	FAB 232
116	C1	-NH2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH · 2HCl	-NH2	159-161 Et <sub>2</sub> O	1.41-1.53( m, 2H ), 1.56-1.67( m, 2H ), 3.39-3.47( m, 5H ), 5.60( br, 2H ), 7.27( br, 2H ), 8.52( br, 1H )	FAB 232

【0067】

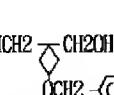
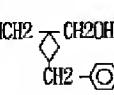
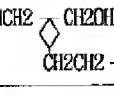
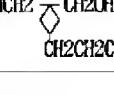
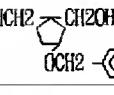
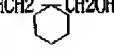
【表25】



化合物番号	R1	R3	融点(°C)	再結晶溶媒 色状
117	Cl	$-\text{NHCH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OH}$	285-287	MeOH 橙黄色
118	Cl	$-\text{NHCH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2\text{OH}$	275-277	MeOH 橙黄色
119	Cl	$-\text{NHCH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	267-269	MeOH 橙黄色
120	-OH	$-\text{NHCH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	295-297	MeOH 橙黄色
121	Cl	$-\text{NHCH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{OH}$	222-225	MeOH 黄色
122	Cl	$-\text{NHCH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{OH}$	275-277	MeOH 橙黄色
123	-OH	$-\text{NHCH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{OH}$	296-300	DMF 橙黄色
124	Cl	$-\text{NHCH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{OH}$	268-270	MeOH 黄色

【0068】

【表26】

化合物番号	RI	R3	融点(°C)	再結晶溶媒 色状
125	C1		142-144	Et2O 黄色
126	C1		198-201	MeOH 黄色
127	C1		175-178	MeOH 橙黄色
128	C1		136-141	MeOH 黄色
129	C1		262-264	MeOH 橙黄色
130	C1		168-171	MeOH 黄色
131	C1		221-225	MeOH 橙黄色

## 【0069】

【試験例】次に本発明化合物、式【I】で示される化合物群が優れた抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有用であることについて、試験例を挙げて説明する。

## 【0070】抗腫瘍効果の検定法

本発明化合物、式【I】で示される化合物群についての抗腫瘍作用検定法、毒性試験方法及びその結果を示す。

## 【0071】試験例1－ヒト培養腫瘍細胞株を用いた抗腫瘍効果の検定

54種のヒト培養腫瘍細胞株を5%ウシ胎児血清を含む、2 mM グルタミンを添加したRPMI-1640 の培地に懸濁して、100  $\mu$  l/穴、細胞数4000-5000

個/穴になるように接種し、37°Cで約24時間プレインキュベートし、被験薬添加前に安定させ、式【I】で示される化合物をジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解後、生理食塩水で希釈し、種々の濃度になるよう(DMSOは0.5%)添加した。これを二酸化炭素インキュベーター中で37°C、48時間培養後、細胞の増殖をSRS法 [Journal of National Cancer Institute Vol. 83, 757-766(1991)]を用いて測定した。その結果(細胞増殖抑制率)を表27～表31に示した。

## 【0072】

## 【表27】

50%増殖抑制濃度 (GIC<sub>50</sub>)

化合物番号 培養方法	1.4	4.4	4.5	6.3	6.4	7.0	7.1	7.8	1.2.5 実施例1記 載の化合物
白血病									
CORF-CEM	4.29X10 <sup>-7</sup>	3.47X10 <sup>-5</sup>	5.34X10 <sup>-5</sup>	2.18X10 <sup>-5</sup>	1.83X10 <sup>-5</sup>	1.70X10 <sup>-5</sup>	7.02X10 <sup>-6</sup>	1.32X10 <sup>-5</sup>	3.99X10 <sup>-6</sup>
HL-60 (TB)	7.60X10 <sup>-8</sup>	1.39X10 <sup>-6</sup>	1.23X10 <sup>-5</sup>	2.30X10 <sup>-6</sup>	6.85X10 <sup>-6</sup>	1.33X10 <sup>-5</sup>	1.67X10 <sup>-6</sup>	4.12X10 <sup>-5</sup>	1.05X10 <sup>-6</sup>
K-562		1.22X10 <sup>-6</sup>		9.82X10 <sup>-6</sup>			1.58X10 <sup>-6</sup>		
MOLT-4	3.40X10 <sup>-7</sup>	6.39X10 <sup>-6</sup>	7.26X10 <sup>-6</sup>	1.61X10 <sup>-6</sup>	1.48X10 <sup>-6</sup>	1.02X10 <sup>-5</sup>	2.13X10 <sup>-6</sup>	9.91X10 <sup>-6</sup>	3.66X10 <sup>-6</sup>
RPMI-8226	5.55X10 <sup>-7</sup>	6.63X10 <sup>-7</sup>	2.61X10 <sup>-7</sup>	1.23X10 <sup>-5</sup>	1.11X10 <sup>-5</sup>	1.24X10 <sup>-5</sup>	3.00X10 <sup>-6</sup>	8.82X10 <sup>-6</sup>	
SR	2.37X10 <sup>-6</sup>	8.36X10 <sup>-7</sup>	1.00X10 <sup>-6</sup>	7.23X10 <sup>-6</sup>	2.16X10 <sup>-6</sup>	4.21X10 <sup>-7</sup>	1.78X10 <sup>-6</sup>	1.56X10 <sup>-7</sup>	2.03X10 <sup>-6</sup>
黑色腫									
LOX-171IV	2.91X10 <sup>-6</sup>	1.90X10 <sup>-7</sup>	1.85X10 <sup>-6</sup>	7.40X10 <sup>-7</sup>	4.59X10 <sup>-7</sup>	1.99X10 <sup>-6</sup>	2.80X10 <sup>-6</sup>	6.31X10 <sup>-6</sup>	2.43X10 <sup>-6</sup>
MALAC-3M	1.19X10 <sup>-5</sup>				2.76X10 <sup>-6</sup>	6.26X10 <sup>-6</sup>	1.31X10 <sup>-5</sup>	2.92X10 <sup>-5</sup>	1.52X10 <sup>-5</sup>
ML4	1.14X10 <sup>-4</sup>				5.53X10 <sup>-6</sup>	1.75X10 <sup>-5</sup>	1.76X10 <sup>-5</sup>	2.54X10 <sup>-6</sup>	1.19X10 <sup>-5</sup>
SK-MEL-2	1.14X10 <sup>-6</sup>				6.17X10 <sup>-6</sup>	3.64X10 <sup>-6</sup>	1.80X10 <sup>-6</sup>	6.09X10 <sup>-6</sup>	1.10X10 <sup>-5</sup>
SK-MEL-28	1.42X10 <sup>-5</sup>					3.25X10 <sup>-6</sup>	1.85X10 <sup>-6</sup>	5.33X10 <sup>-6</sup>	1.33X10 <sup>-5</sup>
SK-MEL-5	3.07X10 <sup>-6</sup>	3.10X10 <sup>-7</sup>	5.97X10 <sup>-6</sup>	8.21X10 <sup>-7</sup>	4.56X10 <sup>-7</sup>	1.82X10 <sup>-6</sup>	5.84X10 <sup>-6</sup>	5.52X10 <sup>-7</sup>	1.40X10 <sup>-5</sup>
UACC-257	6.91X10 <sup>-6</sup>	3.81X10 <sup>-7</sup>	2.81X10 <sup>-6</sup>	1.67X10 <sup>-7</sup>	1.97X10 <sup>-7</sup>	2.15X10 <sup>-6</sup>	9.57X10 <sup>-7</sup>	1.21X10 <sup>-7</sup>	7.38X10 <sup>-5</sup>
UACC-62	1.09X10 <sup>-6</sup>				5.93X10 <sup>-6</sup>	2.67X10 <sup>-6</sup>	2.00X10 <sup>-6</sup>	1.61X10 <sup>-6</sup>	1.23X10 <sup>-5</sup>

【0073】  
【表28】

50%増殖抑制濃度 (G<sub>I<sub>50</sub></sub>)

化合物番号 培養ガン細胞	1.4	4.4	4.5	6.3	6.4	7.0	7.1	7.8	1.2.5
肺ガン									
A549/ATCC	1.03X10 <sup>-5</sup>	5.01X10 <sup>-6</sup>	8.90X10 <sup>-6</sup>						
EVX	7.28X10 <sup>-5</sup>	3.13X10 <sup>-6</sup>	4.20X10 <sup>-6</sup>	1.99X10 <sup>-5</sup>	2.03X10 <sup>-6</sup>	2.10X10 <sup>-6</sup>	6.80X10 <sup>-6</sup>	1.57X10 <sup>-6</sup>	
HOP-92	2.32X10 <sup>-6</sup>	8.23X10 <sup>-6</sup>	7.37X10 <sup>-5</sup>	5.97X10 <sup>-5</sup>	1.82X10 <sup>-5</sup>	1.72X10 <sup>-6</sup>	1.56X10 <sup>-6</sup>	1.08X10 <sup>-5</sup>	2.17X10 <sup>-6</sup>
NCI-H226	1.16X10 <sup>-5</sup>				8.45X10 <sup>-6</sup>	4.19X10 <sup>-6</sup>	1.16X10 <sup>-6</sup>	1.71X10 <sup>-5</sup>	6.07X10 <sup>-6</sup>
NCI-H23	4.25X10 <sup>-6</sup>	2.44X10 <sup>-5</sup>			1.83X10 <sup>-5</sup>	2.27X10 <sup>-6</sup>	2.38X10 <sup>-6</sup>	4.20X10 <sup>-6</sup>	6.55X10 <sup>-6</sup>
NCI-H322M	1.47X10 <sup>-5</sup>				3.87X10 <sup>-6</sup>	2.18X10 <sup>-6</sup>	1.38X10 <sup>-6</sup>	4.37X10 <sup>-6</sup>	3.87X10 <sup>-5</sup>
NCI-H460	1.21X10 <sup>-5</sup>	7.74X10 <sup>-5</sup>			2.30X10 <sup>-5</sup>	3.69X10 <sup>-6</sup>	1.72X10 <sup>-6</sup>	7.03X10 <sup>-7</sup>	6.83X10 <sup>-6</sup>
NCI-H522	6.86X10 <sup>-7</sup>			4.73X10 <sup>-5</sup>	1.17X10 <sup>-5</sup>	1.91X10 <sup>-7</sup>	1.66X10 <sup>-6</sup>	1.00X10 <sup>-6</sup>	2.09X10 <sup>-6</sup>

【0074】  
【表29】

50%溶解抑制温度 (G1<sub>50</sub>)

【0075】

【表30】

化合物番号 培養方法	1.4	4.4	4.5	6.3	6.4	7.0	7.1	7.8	1.2.5 実施例1記 載の化合物
	1.06X10 <sup>-5</sup>	5.81X10 <sup>-6</sup>	5.10X10 <sup>-6</sup>	5.99X10 <sup>-6</sup>	9.89X10 <sup>-7</sup>	4.04X10 <sup>-8</sup>	1.39X10 <sup>-8</sup>	3.07X10 <sup>-7</sup>	4.81X10 <sup>-6</sup>
乳酸									
MCF7	3.15X10 <sup>-6</sup>	1.06X10 <sup>-5</sup>	5.81X10 <sup>-6</sup>	5.10X10 <sup>-6</sup>	5.99X10 <sup>-6</sup>	1.12X10 <sup>-5</sup>	3.70X10 <sup>-5</sup>	1.39X10 <sup>-5</sup>	2.46X10 <sup>-6</sup>
MCF7/ADR-R	1.02X10 <sup>-6</sup>	3.68X10 <sup>-6</sup>				2.86X10 <sup>-6</sup>	3.40X10 <sup>-6</sup>	1.27X10 <sup>-5</sup>	1.90X10 <sup>-6</sup>
MDA-MB-231	3.12X10 <sup>-6</sup>					5.77X10 <sup>-5</sup>	4.44X10 <sup>-6</sup>	2.14X10 <sup>-5</sup>	1.64X10 <sup>-6</sup>
HS-568T	5.55X10 <sup>-6</sup>					2.15X10 <sup>-5</sup>	2.72X10 <sup>-6</sup>	1.84X10 <sup>-6</sup>	2.85X10 <sup>-6</sup>
MDA-MB-435	1.14X10 <sup>-6</sup>					4.04X10 <sup>-6</sup>	2.34X10 <sup>-5</sup>	1.93X10 <sup>-6</sup>	1.20X10 <sup>-6</sup>
MDA-N	6.73X10 <sup>-6</sup>					3.12X10 <sup>-5</sup>	4.28X10 <sup>-6</sup>	7.92X10 <sup>-6</sup>	1.01X10 <sup>-5</sup>
BT-549	1.11X10 <sup>-5</sup>	1.08X10 <sup>-6</sup>				1.85X10 <sup>-6</sup>	1.09X10 <sup>-5</sup>	6.01X10 <sup>-6</sup>	2.20X10 <sup>-6</sup>
T-47D	2.23X10 <sup>-6</sup>	6.36X10 <sup>-7</sup>	8.43X10 <sup>-6</sup>	8.43X10 <sup>-6</sup>					1.37X10 <sup>-6</sup>
結腸カノン									
COLO 205	3.44X10 <sup>-6</sup>	5.17X10 <sup>-5</sup>				3.49X10 <sup>-6</sup>	2.19X10 <sup>-6</sup>	1.01X10 <sup>-5</sup>	1.34X10 <sup>-5</sup>
HOC-2998	1.13X10 <sup>-5</sup>					7.56X10 <sup>-7</sup>	2.50X10 <sup>-6</sup>	1.76X10 <sup>-5</sup>	2.11X10 <sup>-6</sup>
HCT-116	7.54X10 <sup>-6</sup>	2.52X10 <sup>-6</sup>				1.94X10 <sup>-5</sup>	2.22X10 <sup>-5</sup>	1.26X10 <sup>-4</sup>	1.58X10 <sup>-5</sup>
HCT-15									6.06X10 <sup>-6</sup>
HT-29	3.05X10 <sup>-6</sup>	2.12X10 <sup>-5</sup>	2.70X10 <sup>-5</sup>			5.91X10 <sup>-6</sup>	1.26X10 <sup>-6</sup>	1.40X10 <sup>-5</sup>	5.73X10 <sup>-5</sup>
KM-12	1.05X10 <sup>-5</sup>	7.23X10 <sup>-6</sup>				3.39X10 <sup>-6</sup>	6.10X10 <sup>-6</sup>	1.41X10 <sup>-5</sup>	3.27X10 <sup>-6</sup>
SW-620	7.86X10 <sup>-6</sup>					5.51X10 <sup>-6</sup>	3.60X10 <sup>-6</sup>	5.49X10 <sup>-6</sup>	2.51X10 <sup>-6</sup>
									2.17X10 <sup>-6</sup>

50%増殖抑制濃度 (G<sub>1<sub>50</sub></sub>)

化合物番号 培養ガン細胞	1 4	4 4	4 5	6 3	6 4	7 0	7 1	7 8	1 2 5 実施例1記 載の化合物
肺腫瘍									
SF-268	4.07X10 <sup>-5</sup>				6.80X10 <sup>-5</sup>	2.32X10 <sup>-6</sup>	1.60X10 <sup>-6</sup>	2.03X10 <sup>-5</sup>	1.06X10 <sup>-6</sup>
SF-539	1.96X10 <sup>-6</sup>				3.72X10 <sup>-5</sup>	6.19X10 <sup>-6</sup>	1.54X10 <sup>-6</sup>	1.68X10 <sup>-5</sup>	1.37X10 <sup>-5</sup>
SNU-19	1.11X10 <sup>-5</sup>				9.45X10 <sup>-5</sup>	2.89X10 <sup>-6</sup>	1.52X10 <sup>-6</sup>	2.61X10 <sup>-5</sup>	2.98X10 <sup>-5</sup>
SNB-75	1.18X10 <sup>-5</sup>	1.86X10 <sup>-5</sup>			3.19X10 <sup>-5</sup>	1.75X10 <sup>-6</sup>	1.74X10 <sup>-5</sup>	3.61X10 <sup>-6</sup>	
U251	4.67X10 <sup>-6</sup>				4.26X10 <sup>-5</sup>	3.19X10 <sup>-6</sup>	1.39X10 <sup>-5</sup>	1.46X10 <sup>-5</sup>	7.81X10 <sup>-6</sup>
卵巣ガン									
IGR-CV1	6.10X10 <sup>-6</sup>				5.29X10 <sup>-5</sup>	1.87X10 <sup>-6</sup>	1.85X10 <sup>-6</sup>	1.77X10 <sup>-6</sup>	1.03X10 <sup>-6</sup>
OVCAR-3	2.56X10 <sup>-6</sup>				4.02X10 <sup>-5</sup>	1.73X10 <sup>-6</sup>	1.01X10 <sup>-5</sup>	1.34X10 <sup>-6</sup>	4.22X10 <sup>-6</sup>
OVCAR-4	5.20X10 <sup>-6</sup>				9.16X10 <sup>-5</sup>	2.15X10 <sup>-5</sup>	1.73X10 <sup>-6</sup>	2.01X10 <sup>-6</sup>	9.77X10 <sup>-7</sup>
OVCAR-5	1.35X10 <sup>-5</sup>					4.57X10 <sup>-5</sup>	1.00X10 <sup>-5</sup>	1.24X10 <sup>-5</sup>	1.99X10 <sup>-5</sup>
OVCAR-8	1.06X10 <sup>-5</sup>					3.06X10 <sup>-5</sup>	1.75X10 <sup>-6</sup>	2.40X10 <sup>-6</sup>	6.67X10 <sup>-6</sup>
SK-OV-3	1.23X10 <sup>-5</sup>						6.79X10 <sup>-6</sup>	1.22X10 <sup>-5</sup>	4.58X10 <sup>-6</sup>

【0076】  
【表31】

50%増殖抑制濃度(GI<sub>50</sub>)

## 【0077】試験例2-マウス白血病P388による抗腫瘍効果の検定

一群6匹のCDF1マウスの腹腔内に10<sup>6</sup>個のP388細胞を移植し、被験物質の濃度は最高400mg/kgを限度とし、腹腔内に1日目と5日目の2回投与する。対照群の動物数は10匹とし、効果判定は、T/C%（下式）に基づき判定した。その結果を表32に示した。

$$T/C\% = T/C \times 100$$

但し、 $T$ ：治療群の生存日数の中央値

C：対照群の生存日数の中央値

(観察期間は30日とする。)

〔0078〕

【表3-2】

	对照群	化合物番号 4 4
投与量 (mg/kg)	—	4 0
匹数	1 0	6
生存日数 (日)	1 0	1 4, 5
延命率 (%)	—	1 4 5

### 【0079】試驗例3－毒性試驗

一夜絶食させた ICR 系雄性マウス（体重 25～35 g）に試験化合物を経口投与し、14日間までの生死を判定した。結果は最小致死量で示した。結果を表 3 3 に示す。表 3 3 に示す如くいずれの化合物も低い毒性値を示した。

[0080]

【表33】

化 合 物 No.	マウス急性毒性 [致死量] (mg/kg-po)
5	[> 5 0 0]
6	[> 5 0 0]
7	[> 5 0 0]
1 8	[> 5 0 0]
3 5	[> 5 0 0]
3 9	[> 5 0 0]
4 3	[> 5 0 0]
4 4	[> 5 0 0]
4 7	[> 5 0 0]
4 8	[> 5 0 0]
5 8	[> 1, 0 0 0]
5 9	[> 5 0 0]
1 1 2	[> 1, 0 0 0]

【0081】次に製剤処方について記述する。本発明による化合物は1日に体重kg当たり0.1~1000mgの用量を与えることが出来る。これら化合物は錠剤又はカプセルの剤型で投与し得るし、溶解度が許せば水溶性シロップ、油性溶液又は不溶性ならば懸濁液とし投与

され得る。代表的な医薬品処方を下記に示す。

カプセル処方	
本発明化合物	5~500mg
アビセル PH-101	全量800mgとする。 (微晶質セルロース)
錠剤処方	
本発明化合物	5~500mg
アビセル PH-101	130mg
でんぶん(変性)	20mg
ステアリン酸マグネシウム	5.5mg
ポリビニルピロリドン	22mg
ステアリン酸	30mg

---

フロントページの続き

(72)発明者 岩倉 文月  
大阪府大阪市東淀川区豊里2-13-7-  
406

(72)発明者 富士 薫  
京都府宇治市五ヶ庄平野51-6

(72)発明者 野出 學  
大阪府枚方市楠葉並木1-10-19

(72)発明者 西出 喜代治  
滋賀県甲賀郡甲西町柑子袋東浦963-7